

- Francisco, USA, November 16, 2013.
29. Higuchi M, “Application of PBB compounds to translational research and development targeting tau lesions in Alzheimer’s disease”, ADNI2 Private Partner Scientific Board Meeting, Gaithersburg, USA, October 26, 2013.
  30. Higuchi M, “Translational neuroimaging of Alzheimer’s disease and allied disorders”, International Symposium “New Frontier of Molecular Neuropathology 2014”, Tokyo, Japan, March 17, 2014.
  31. Suhara T, “Multimodal molecular imaging: bidirectional translation between model animal and human”, Neuro2013, Kyoto, Japan, June 23, 2013
  32. 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, 江口洋子, 木村泰之, 高野晴成, 伊藤浩, 樋口真人, 須原哲也, “[<sup>11</sup>C]PBB3 PETによるタウイメージング”, 第32回日本認知症学会学術集会, 長野県松本市, 2013年11月10日
  33. 小野麻衣子, 季斌, 徳永正希, 須原哲也, 樋口真人, “タウの蓄積と神経変性における選択的オートファジー関連因子 p62 の中心的役割”, 第32回日本認知症学会学術集会, 長野県松本市, 2013年11月10日
  34. Suhara T, “Tau PET imaging of neurocognitive disorders using newly developed tau ligand [<sup>11</sup>C]PBB3”, 52nd ACNP Annual Meeting, Hollywood, Florida, USA, December 9, 2013
  35. 加藤元一郎: 前頭葉機能障害—前頭葉の謎、特別講演、第2回医療・福祉事業者のための高次脳機能障害講演会、静岡市、もくせい会館平成25年1月19日
  36. 加藤元一郎: 精神医学論文の評価について—査読者の立場から—ワークショップ「精神医学論文の評価と書き方」第109回日本精神神経学会総会、福岡国際会議場、福岡平成25年5月25日
  37. 加藤元一郎: 島皮質と共感および社会的意思決定についてシンポジウム1「島は何をしているか?」第28回日本大脳基底核研究会2013年7月20-21日、ラフォーレ主修善寺、静岡
  38. 加藤元一郎: 大人の発達障害～高機能広汎性障害を中心にして 慶應産業精神保健カンファレンス「働く発達障害」、平成25年8月3日慶應義塾大学病院、東京
  39. 加藤元一郎: 「精神疾患におけるDefault-mode networkの意義—認知症、発達障害、うつ病との関連」、医療法人栗山会 飯田病院公開セミナー2013年9月7日、長野県飯田市
  40. 加藤元一郎: 遂行機能障害と注意障害の検査. 第37回日本神経心理学学会総会2013年9月12日・13日、札幌
  41. 加藤元一郎: 健忘と注意障害の病態とリハビリテーション、フォーラム2013「高次脳機能障害とリハビリテーション」2013年9月28日目白大学、東京
  42. 加藤元一郎、吉野文浩: 「アルツハイマー病の意味知識異常とその構造について」第18回日本神経精神医学会・総会シンポジウム「アルツハイマー病: 病態から記憶障害の機序を考える」2013年12月13日・14日、千里ライオンサイエンスセンタービル・ライフホール、大阪
  43. 加藤元一郎: 職場におけるメンタルヘルス不調とその対応、日本医師会認定産業医研修会 特別講演、第42回日本総合健診医学会、2014年1月31-2日1日、ホテルニューオータニ、東京総合健診 41:142-143, 2014
  44. Takaki Maeda, Keisuke Takahata, Taro Muramatsu, Tsukasa Okimura, Kihiko Koreki, Masaru Mimura, Motoichiro Kato. Reduced sense of agency in chronic schizophrenia with predominant negative symptoms: Beyond the forward model. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013. 6, Kyoto
  45. Hirokata Fukushima, Takaki Maeda, Yurie Goto, Akira Sawa, Motoichiro

- Kato, Satoshi Umeda. Neutral substrates for judgement of self-agency: An fMRI study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013. 6, Kyoto
46. Akihiro Koreki, Takaki Maeda, Hirokta Fukushima, Tsukasa Okimura, Keisuke Takahata, Satoshi Umeda, Motoichiro Kato, Masaru Mimura. Exaggerated self in schizophrenia evaluated by the sense of agency task (Neo-Keio method) Association for the Scientific Study of Consciousness 2013. 7, San Diego
  47. Keisuke Takahata, Motoichiro Kato, Hidehiko Takahashi, Takaki Maeda, akihiro Koreki, sho Moriguchi, Tetsuya Suhara, Masaru Mimura. Affective Modulation of Agency and its role in self-serving bias and self-blaming bias: A preliminary result. Association for the Scientific Study of Consciousness 2013. 7, San Diego
  48. Tabuchi H, Konishi M, Kato M, Mimura M. Visual delayed recall as a predictor of conversion to Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. Alzheimer's Association International Conference, 2013. 7, Boston
  49. K. Takahashi, T. Iwashita, Y. Akine, H. Tabuchi, N. Suzuki, M. Kato: The disruption of ventral striatum and amygdala activity to financial cues in never-medicated Parkinson disease patients. XXI World Congress of Neurology, 2013. 9, Vienna
  50. Tabuchi H, Konishi M, Ito D, Saito N, Kato M, Mimura M. : Neuropsychological predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. American Association for Geriatric Psychiatry's 2014 Annual Meeting. Orlando, USA, 2014. March 11-13
  51. 船山道隆、三村將、加藤元一郎：高次脳機能障害者の就労にはどの神経心理所見が関連するか第 37 回日本神経心理学会総会 2013 年 9 月 12・13 日、札幌
  52. 横渕淳、藤永直美、奥平奈保子、加藤元一郎：左利き右半球損傷でみられた重度の数量認知障害 第 37 回日本神経心理学会総会 2013 年 9 月 12・13 日、札幌
  53. 猪股裕子、平川淳一、浪岡政美、森山泰、梅田聡、加藤元一郎：日常生活上の行動障害と、健忘を合併した広範な前頭葉挫傷の 1 例 —追報告 受傷後 24 年—第 23 回認知リハビリテーション研究会 2013 年 10 月 5 日、東京
  54. 長沢崇、柳橋達彦、笠原麻里、細金奈奈、林田文子、渡辺由香、長谷川信子、清水あや子、石田徹、佐藤至子、齊藤万比古、加藤元一郎：児童精神科病棟開棟後 9 ヶ月間の入院統計 第 54 回日本児童青年精神医学会総会 2013 年 10 月 10-12 日、札幌
  55. 柳橋達彦、長沢崇、水島仁、笠原麻里、細金奈奈、加藤元一郎：児童思春期に幻覚を呈した患者 32 名の臨床症状の検討 第 54 回日本児童青年精神医学会総会 2013 年 10 月 10-12 日、札幌
  56. 船山道隆、村松太郎、加藤元一郎、三村將、仲秋秀太郎：前頭葉眼窩部とモラルの価値判断 第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会 2013 年 11 月 29 日-30 日、松江
  57. 是木明宏、船山道隆、加藤元一郎、村松太郎、三村將：解離性健忘の経過中に familiarity の錯誤が見られた 2 例 第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会 2013 年 11 月 29 日-30 日、松江
  58. 江口洋子、穴水幸子、斎藤文恵、阿部晶子、三村將、加藤元一郎：社会的出来事に関する写真を用いた視覚性遠隔記憶検査の作製 第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会 2013 年 11 月 29 日-30 日、松江
  59. 高田武人、船山道隆、田渕肇、加藤元一郎、三村將：両側淡蒼球および黒質に病変を認め、顕著なアパシーが残存

した一酸化炭素中毒例 第 37 回日本  
高次脳機能障害学会学術総会 2013 年  
11 月 29 日-30 日、松江

12 月 20 日

60. 藤永直美、溝渕淳、奥平奈保子、村松  
太郎加藤元一郎：ものの向きに関する  
認知障害を呈した右側頭-頭頂葉梗塞  
の一例 第 37 回日本高次脳機能障害  
学会学術総会 2013 年 11 月 29 日-30  
日、松江
61. 稲村稔、先崎章、加藤元一郎、三村將：  
記憶障害の経過-リバーミード行動記  
憶検査による検討-第 37 回日本高次  
脳機能障害学会学術総会 2013 年 11  
月 29 日-30 日、松江
62. 小西海香、斎藤文恵、寺澤悠理、梅田  
聡、福永篤志、田淵肇、三村將、加藤  
元一郎、鹿島晴雄：前頭葉機能検査に  
おける健常日本人データの検討-WCST  
(慶應版)、語想起、修正ストループ課  
題 第 37 回日本高次脳機能障害学会  
学術総会 2013 年 11 月 29 日-30 日、  
松江
63. 松本倫実、濱崎峻資、前田貴記、加藤  
元一郎、山川博司、高草木薫、山下淳、  
浅間一：聴覚刺激及びリズムの周期性  
が運動主体感に与える影響、日本ライ  
フサポート学会、2014 年 2 月 28 日、  
東京

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許特許特許特許

① 名称：脳内に蓄積したタンパク質  
をイメージングするための新規化合物、発  
明者：樋口真人・須原哲也・丸山将浩・張  
明栄・島田斉、日本国特許登録第 5422782  
号、登録日：2013 年 11 月 29 日

② 名称：NOVEL COMPOUNDS FOR  
IMAGING TAU PROTEINS THAT ACCUMULATE IN  
BRAIN、発明者：樋口真人・須原哲也・丸山  
将浩・張明栄・島田斉、国際特許米国国内  
移行 14/346,914、移行日：2013 年 3 月 24  
日

③ 名称・発明者：上に同じ、国際特  
許欧州国内移行 12884742.3、移行日：2013  
年 3 月 24 日

④ 名称・発明者：上に同じ、国際特  
許台湾国内移行 102147556、移行日 2013 年

## II-1 分担研究報告書

タウイメージングの定量解析法に関する研究

須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(精神疾患関係研究分野)

タウイメージングの定量解析法の検討

分担研究者 須原 哲也

研究協力者 ○島田斉、伊藤浩、平野成樹、篠遠仁、樋口真人

研究要旨

[<sup>11</sup>C]PBB3 は、脳内タウ病変への高い親和性をもつ新規 PET 用リガンドである。本研究の目的は、 [<sup>11</sup>C]PBB3 の脳内動態を明らかにし、簡便な定量法を確立することである。アルツハイマー病(AD)患者 7 名と健常高齢者(HC)7 名を対象に、 [<sup>11</sup>C]PBB3 静注後より 70 分間のダイナミック撮像を施行し、動脈採血および HPLC 分析により入力関数を求めた。脳内放射能濃度曲線は 2 組織コンパートメントモデルで良好に再現され、モデル解析上は非可逆的な特異結合を示した。特異結合の指標である  $k_3$  値は小脳を参照部位として求めた SUVR 値と有意な相関を示し( $r=0.63$ )、大脳皮質域における SUVR 値は HC 群と比べ AD 群で有意に高値であったが、海馬傍回では脳萎縮の影響を受け、群間で有意差はみられなかった。海馬傍回のように萎縮性変化が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた。

### A. 研究目的

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  は陽電子放射断層撮像 (PET) を用いて、生体内のタウ蛋白病変を可視化するための新規タウイメージング用 PET リガンドである。本研究の目的は、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  の脳内動態を明らかにし、簡便な定量法を確立することである。

### B. 研究方法

本研究の実施に当たっては、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意を書面で頂いた。

#### 対象

臨床的に診断されかつ  $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  PET にて  $\text{A}\beta$  蓄積を認めたアルツハイマー病 7 例と、疾患群と年齢及び性別をマッチさせた  $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  PET にて  $\text{A}\beta$  蓄積を認めない健常対照 7 例を対象とした。

#### PET 撮像と解析

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  を約 370MBq 静注後より 70 分間のダイナミック撮像を施行し、動脈採血および HPLC 分析により入力関数を求めた。

### C. 研究結果

#### Fraction of unchanged $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ in plasma

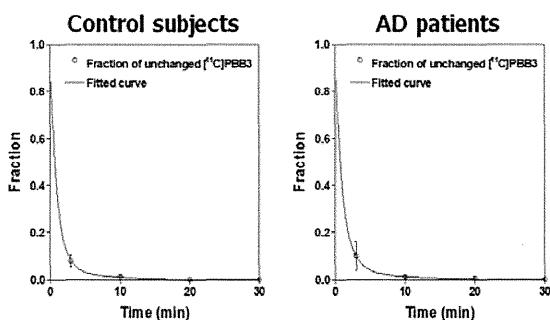


図 1 代謝物分析の結果

#### Radioactivity in whole blood and plasma, and arterial input function

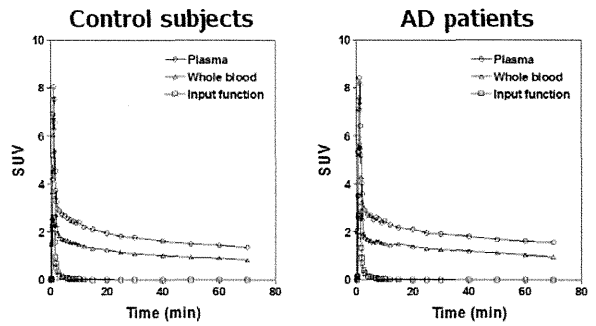


図 2 動脈採血データ

#### Time-activity curves for brain regions

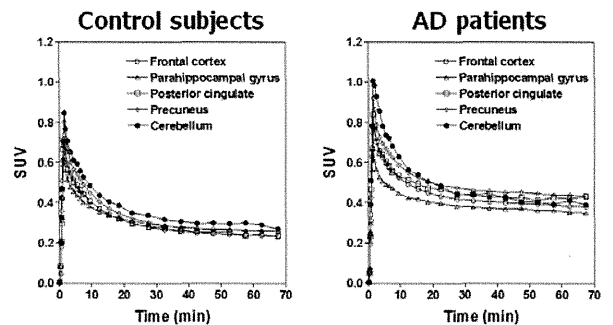


図 3 脳内時間放射能曲線

#### Typical time-activity curve in a brain region of AD and fitted curve with three kinetic parameters

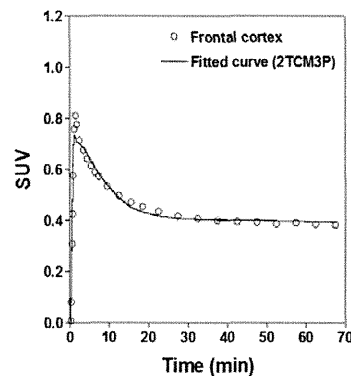


図 4 アルツハイマー病の脳内時間放射能曲線と 2 組織コンパートメントモデルによるカーブフィッティング

Brain region	4-parameters				3-parameters			
	$K_1$	$K_2$	$K_3$	$k_4$	$K_1$	$K_2$	$K_3$	$K_4$
Frontal cortex	0.21 ± 0.02	0.15 ± 0.05	0.075 ± 0.031	0.007 ± 0.000	0.23 ± 0.01	0.15 ± 0.05	0.059 ± 0.016	0.063 ± 0.010
Temporal cortex	0.20 ± 0.03	0.15 ± 0.06	0.087 ± 0.020	0.007 ± 0.000	0.22 ± 0.07	0.14 ± 0.05	0.052 ± 0.020	0.057 ± 0.021
Parietal cortex	0.20 ± 0.02	0.14 ± 0.04	0.095 ± 0.021	0.007 ± 0.000	0.22 ± 0.07	0.15 ± 0.05	0.053 ± 0.018	0.059 ± 0.010
Occipital cortex	0.21 ± 0.02	0.13 ± 0.04	0.099 ± 0.024	0.007 ± 0.000	0.23 ± 0.06	0.14 ± 0.05	0.055 ± 0.021	0.055 ± 0.025
Parahippocampal gyrus	0.19 ± 0.05	0.23 ± 0.20	0.140 ± 0.118	0.009 ± 0.001	0.20 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.042 ± 0.029	0.070 ± 0.020
Posterior cingulate	0.23 ± 0.06	0.24 ± 0.22	0.118 ± 0.093	0.009 ± 0.001	0.24 ± 0.06	0.18 ± 0.06	0.059 ± 0.023	0.069 ± 0.020
Precuneus	0.23 ± 0.04	0.20 ± 0.10	0.092 ± 0.049	0.009 ± 0.001	0.20 ± 0.09	0.19 ± 0.09	0.042 ± 0.019	0.072 ± 0.023
Cerebellum	0.23 ± 0.03	0.15 ± 0.07	0.084 ± 0.041	0.007 ± 0.000	0.23 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.050 ± 0.016	0.078 ± 0.020

Values are shown as mean ± SD.

図5 健常者群の動態解析結果

Brain region	4-parameters				3-parameters			
	$K_1$	$K_2$	$K_3$	$k_4$	$K_1$	$K_2$	$K_3$	$K_4$
Frontal cortex	0.21 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.097 ± 0.031	0.004 ± 0.004	0.21 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0.077 ± 0.023	0.080 ± 0.013
Temporal cortex	0.19 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0.105 ± 0.031	0.003 ± 0.003	0.19 ± 0.04	0.11 ± 0.02	0.065 ± 0.022	0.084 ± 0.014
Parietal cortex	0.20 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.093 ± 0.035	0.005 ± 0.006	0.19 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.066 ± 0.020	0.077 ± 0.011
Occipital cortex	0.21 ± 0.04	0.11 ± 0.03	0.085 ± 0.025	0.005 ± 0.004	0.21 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.068 ± 0.022	0.083 ± 0.012
Parahippocampal gyrus	0.16 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.134 ± 0.043	0.005 ± 0.005	0.18 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.100 ± 0.050	0.073 ± 0.013
Posterior cingulate	0.23 ± 0.05	0.18 ± 0.06	0.120 ± 0.050	0.003 ± 0.003	0.20 ± 0.05	0.15 ± 0.06	0.104 ± 0.028	0.080 ± 0.013
Precuneus	0.27 ± 0.04	0.21 ± 0.09	0.133 ± 0.047	0.005 ± 0.004	0.20 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.093 ± 0.025	0.094 ± 0.012
Cerebellum	0.31 ± 0.08	0.19 ± 0.11	0.091 ± 0.046	0.005 ± 0.004	0.30 ± 0.07	0.15 ± 0.07	0.082 ± 0.023	0.069 ± 0.014

Values are shown as mean ± SD.

図6 アルツハイマー病群の動態解析結果

Brain region	Control		Alzheimer disease	
	30-50 min <sup>†</sup>	50-70 min <sup>†</sup>	30-50 min <sup>†</sup>	50-70 min <sup>†</sup>
Frontal cortex	0.84 ± 0.07	0.82 ± 0.04	0.95 ± 0.07 <sup>†</sup>	0.97 ± 0.08 <sup>†</sup>
Temporal cortex	0.89 ± 0.07	0.87 ± 0.03	0.99 ± 0.11	1.01 ± 0.11 <sup>†</sup>
Parietal cortex	0.78 ± 0.09	0.76 ± 0.07	0.94 ± 0.10 <sup>†</sup>	0.94 ± 0.08 <sup>†</sup>
Occipital cortex	0.86 ± 0.10	0.83 ± 0.05	1.00 ± 0.12 <sup>†</sup>	1.00 ± 0.10 <sup>†</sup>
Parahippocampal gyrus	0.90 ± 0.09	0.91 ± 0.04	0.88 ± 0.12	0.89 ± 0.12
Posterior cingulate	0.86 ± 0.08	0.83 ± 0.05	1.03 ± 0.05 <sup>†</sup>	1.07 ± 0.07 <sup>†</sup>
Precuneus	0.91 ± 0.09	0.90 ± 0.06	1.08 ± 0.11 <sup>†</sup>	1.10 ± 0.09 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Integration interval

<sup>†</sup>Significant differences from normal control subjects (unpaired t-test,  $P < 0.05$ )

Values are shown as mean ± SD.

図7 アルツハイマー病群の SUVR 値

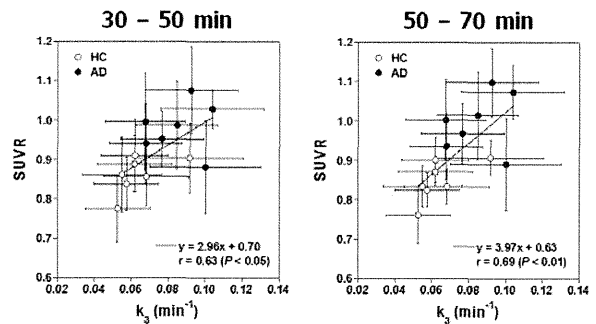


図8  $k_3$  値と SUVR の相関

D.考察

[<sup>11</sup>C]PBB3 は 20 分以内に速やかに代謝され、脳内からも wash out されていた(図1-3).

脳内放射能濃度曲線は 2 組織コンパートメントモデルで良好に再現され、モデル解析上は非可逆的な特異結合を示した(図4-5). 特異結合の指標である  $k_3$  値は小脳を参照部位として求めた SUVR 値と有意な相関を示し( $r=0.63$ ) (図 8)、大脳皮質域における SUVR 値は HC 群と比べ AD 群で有意に高値であったが、海馬傍回では脳萎縮の影響を受け、群間で有意差はみられなかった(図6-7). 同部位は、2 組織コンパートメントモデルで求めた  $k_3$  値においては、AD 群が HC 群よりも高値である. これは  $k_3$  値が脳萎縮の影響を受けず、一方 SUVR 値は脳萎縮の影響を受け値が過小評価されることに追うと考えられる. 海馬傍回のように萎縮性変化が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた.

E.結論

[<sup>11</sup>C]PBB3 PET の脳内放射能濃度曲線は、2 組織コンパートメントモデルで良好にフィッティングされ、モデル上は非可逆モデルで近似された. 小脳を参照領域として求めた SUVR 値は  $k_3$  と有意な相関を示し、実用的な評価指標と考えられたが、傍海馬領域のように脳萎縮が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた.

F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1. Maruyama M<sup>†</sup>, Shimada H<sup>†</sup>, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108.

<sup>†</sup>: equally contributed

### 2. 学会発表

1. **Shimada H**, Higuchi M, Shinotoh H, et al. Tau deposition estimated by [<sup>11</sup>C]PBB3 PET in Alzheimer's disease, MCI with and without amyloid deposition, and cognitive healthy subjects. Human Amyloid Imaging Conference, 2014年1月, Miami, USA.
2. **島田 齊**. アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング, (独)放射線医学総合研究所 第8回分子イメージング研究センターシンポジウム, 2013年12月, 東京.
3. **島田 齊**, 平野成樹, 篠遠仁, 他. [<sup>11</sup>C]PBB3 PETによるタウイメージング. 第31回千葉大学神経内科教室例会, 2013年12月, 千葉.
4. **島田 齊**. アルツハイマー病の画像診断 -現状と展望-. 平成25年度日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会, 2013年12月, 東京.
5. **Suhara T**, Shimada H, Maruyama M, et al. In vivo PET imaging of tau pathology in Alzheimer patients compared to normal controls. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), 2013年12月, Florida, USA.
6. **島田 齊**, 篠遠仁, 平野成樹, その他. [<sup>11</sup>C]PBB3 PETによるタウイメージング. 第31回日本認知症学会学術集会, 2013年11月, 長野.
7. **島田 齊**, 篠遠仁, 平野成樹, その他. In vivo visualization of tau pathology using [<sup>11</sup>C]PBB3 PET. 第53回日本核医学会学術総会, 2013年11月, 福岡.
8. **島田 齊**. 画像で何が見えるのか?-パーキンソン病及び関連疾患における分子イメージング-. 第9回 Western Chiba Neurological Seminar, 2013年10月, 千葉.
9. **島田 齊**. コリン神経イメージング研究-レ

ヴィ小体関連疾患を中心に-. Neurology SPECT 定量検討会, 2013年10月, 東京.

10. **島田 齊**. どれだけ早期に認知症が診断できるのか? 千葉市医師会認知症研究会 第10回市民公開講座, 2013年10月, 千葉.
11. **島田 齊**. タウイメージングは認知症臨床をどう変えるか? PET サマーセミナー2013, 2013年8月, 石川.
12. **島田 齊**. 認知症のイメージング. 分子イメージングサマーセミナー, 2013年8月, 兵庫.
- 13&14 **Shimada H**, Higuchi M, Ikoma Y, et al. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [<sup>11</sup>C]PBB3-PET. AAIC2013(国際アルツハイマー病会議) & AIC, 2013年7月, Boston, USA.
15. **島田 齊**. 失敗例に学ぶ-批判的吟味による自験例の考察-千葉市医師会認知症研究会, 2013年5月, 千葉.
16. **島田 齊**. その治療の意義、語れますか? ~分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略~愛宕認知症カンファレンス, 2013年5月, 東京.

## H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得: 樋口 真人, 須原 哲也, 丸山 将浩, 張 明栄, 島田 齊. 脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物
2. 実用新案登録: なし



## II-2 分担研究報告書

タウイメージングの開発と評価研究

樋口 真人

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

分担研究報告書

タウイメージングの開発と評価研究

分担研究者 樋口正人  
独立行政法人放射線医学総合研究所 チームリーダー

研究要旨

タウ病変を画像化する新規ポジトロン断層撮影（PET）プローブの開発と基礎評価を目的とした。新規タウプローブ<sup>[11C]</sup>PBB3 の特性評価を、各種モデルマウスや様々な疾患の患者剖検脳切片を用いて実施した。PBB3 の誘導体で、タウ病変への選択性が高いプローブを複数設計し、標識合成を行って小動物 PET などで評価した。さらに<sup>11C</sup>よりも半減期が長く普及性が高い<sup>18F</sup>で標識した PBB3 誘導体を作製し、小動物 PET などで評価を行った。

## A. 研究目的

高齢者うつ病の分子病態基盤となりうるタウタンパクの脳内蓄積を可視化する新規 PET プローブを作製し、モデルマウスや脳切片を用いた基礎研究により特性を明らかにする。

## B. 研究方法

タウ病変を画像化する新規 PET プローブ PBB3 のタウ病変への結合特性を、複数のタウトランスジェニックマウス系統を用いた PET、および各種タウ疾患患者の剖検脳を用いたオートラジオグラフィーによって解析した。これに並行して、PBB3 の基本骨格や側鎖を変えることにより、脂溶性の異なる誘導体を作製し、<sup>11</sup>C および <sup>18</sup>F で標識合成を行って、上記と同様に PET ならびにオートラジオグラフィーで評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に基づき放射線医学総合研究所で定められた規程に従って実施した。これに際して放射線医学総合研究所内で実験計画を動物実験委員会に申請し、承認・受理された。

## C. 研究結果

[<sup>11</sup>C]PBB3 は既存のプローブと異なり、様々なタウトランスジェニックマウス系統のタウ病変に結合することが分かった。また、アルツハイマー病のみならず、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、ピック病など、多様な疾患のタウ病変に結合することも判明した。さらに PBB3 よりも脂溶性の低い誘導体を作製し、<sup>11</sup>C で標識したところ、PBB3 よりもタウ病変への結合選択性が高いことが明らかになった。<sup>18</sup>F 標識体についても、複数の誘導体を作製して標識合成に成功した。これらの標識化合物は PBB3 と同程度に脳内に移行することが示された。

## D. 考察

予備検討において、βシートに結合する化合物のうち、基本骨格長が 15-16Å の化合物が、様々なタウ病変に結合することが示唆されていたが、PBB3 やその誘導体は基本骨格長が約 16Å であり、これを支持する結

果が得られたといえる。基本骨格や側鎖を変えて脂溶性を下げるとタウと同様に βシートを形成する他のタンパク凝集体への結合性は下がり、相対的にタウ病変への結合が増すことも判明した。<sup>18</sup>F の導入は、プローブの特性に大きな影響は及ぼさないことも示された。

## E. 結論

[<sup>11</sup>C]PBB3 は高齢者うつ病を起こしうる様々なタウ病変に結合することが示された。より選択性や普及性が高い誘導体化合物の作製と基礎評価も実施しえた。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) \*Shin, R. M., Higuchi, M., Suhara, T. (2013) Nitric oxide signaling exerts bidirectional effects on plasticity inductions in amygdala. PLoS ONE 8: e74668.
- 2) Nakatani, Y., Suzuki, M., Tokunaga, M., Maeda J, 他 5 名, Suhara, T., \*Higuchi, M. (2013) A small-animal pharmacokinetic/pharmacodynamic PET study of central serotonin 1A receptor occupancy by a potential therapeutic agent for overactive bladder. PLoS ONE 8: e75040.
- 3) Ji, B., 他 9 名, Suhara, T., \*Higuchi, M. (2013) Assessment of radioligands for PET imaging of cyclooxygenase-2 in an ischemic neuronal injury model. Brain Res. 1533: 152-162.
- 4) Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Shinotoh, H., Ji, B., Maeda, J., 他 18 名, \*Higuchi, M. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. Neuron 79: 1094-1108.
- 5) Hattori, S., 他 4 名, Suhara, T., \*Higuchi, M., \*Miyakawa, T. (2013) In vivo evaluation of cellular activity in α CaMKII heterozygous knockout mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). Front. Integr.

Neurosci. 7: 76.

(\*印は corresponding author)

## 2. 学会発表

### a) 招待講演

- 1) 樋口真人, “タウイメージングの進歩”, 第 31 回日本神経治療学会総会, 東京都文京区, 2013 年 11 月 22 日
- 2) 樋口真人, “認知症タウ病態の解明と画像化”, 第 10 回関西・中部認知症研究会, 大阪市北区, 2014 年 2 月 22 日
- 3) 樋口真人, “認知症タウイメージングの進歩”, 第 38 回多摩田園臨床精神医学研究会, 神奈川県川崎市, 2014 年 2 月 28 日
- 4) 須原哲也, “基礎と臨床を橋渡しする認知症の分子イメージング”, 第 3 2 回福岡県心身医療研究会, 福岡県福岡市, 2013 年 10 月 10 日
- 5) Higuchi M, “Imaging of tau using PET”, Pre-congress Symposium at European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting, Lyon, France, October 19, 2013.
- 6) Higuchi M, “Tau PET”, Establishing Therapeutic Efficacy in Familial Frontotemporal Degeneration, San Francisco, USA, November 16, 2013.
- 7) Higuchi M, “Application of PBB compounds to translational research and development targeting tau lesions in Alzheimer’s disease”, ADNI2 Private Partner Scientific Board Meeting, Gaithersburg, USA, October 26, 2013.
- 8) Higuchi M, “Translational neuroimaging of Alzheimer’s disease and allied disorders”, International Symposium “New Frontier of Molecular Neuropathology 2014”, Tokyo, Japan, March 17, 2014.
- 9) Suhara T, “Multimodal molecular imaging: bidirectional translation between model animal and human”, Neuro2013, Kyoto, Japan, June 23, 2013

### b. ポスター発表

- 1) 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, 江口洋子, 木村泰之, 高野晴成, 伊藤浩, 樋口真人, 須原哲也, “[<sup>11</sup>C]PBB3 PET によるタ

ウイメージング”, 第 32 回日本認知症学会学術集会, 長野県松本市, 2013 年 11 月 10 日

- 2) 小野麻衣子, 季斌, 徳永正希, 須原哲也, 樋口真人, “タウの蓄積と神経変性における選択的オートファジー関連因子 p62 の中心的役割”, 第 32 回日本認知症学会学術集会, 長野県松本市, 2013 年 11 月 10 日

- 3) Suhara T, “Tau PET imaging of neurocognitive disorders using newly developed tau ligand [<sup>11</sup>C]PBB3”, 52nd ACNP Annual Meeting, Hollywood, Florida, USA, December 9, 2013

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許特許

- 1) 名称: 脳内に蓄積したタンパク質をイメージングするための新規化合物、発明者: 樋口真人・須原哲也・丸山将浩・張明栄・島田斉、日本国特許登録第 5422782 号、登録日: 2013 年 11 月 29 日
- 2) 名称: NOVEL COMPOUNDS FOR IMAGING TAU PROTEINS THAT ACCUMULATE IN BRAIN、発明者: 樋口真人・須原哲也・丸山将浩・張明栄・島田斉、国際特許米国国内移行 14/346,914、移行日: 2013 年 3 月 24 日
- 3) 名称・発明者: 上に同じ、国際特許欧州国内移行 12884742.3、移行日: 2013 年 3 月 24 日
- 4) 名称・発明者: 上に同じ、国際特許台湾国内移行 102147556、移行日 2013 年 12 月 20 日

## II-3 (総合) 分担研究報告書

自我障害のイメージングバイオマーカーに関する研究

加藤元一郎

慶應義塾大学医学部精神神経科

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
分担研究報告書

自我障害のイメージングバイオマーカーに関する研究

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 教授

研究要旨

本研究の最終的な目的の一つは、高齢者の気分障害を対象に、病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発とその実用化を行うことである。本年度は、イメージングバイオマーカー開発の基礎研究として、うつ病と関連の深い統合失調症の自我障害のバイオマーカーとなる行動指標を直接的に検討し、この研究を来年度に高齢うつ病の病態解明に応用する。統合失調症の中核的な症状は自我障害（妄想知覚や作為体験などの一級症状）である。近年、ニューロサイエンス領域において、特に統合失調症の自我障害との関連で注目されてきているのが、sense of agency (SOA, 意志作用感・自己主体感) というパラダイムである。sense of agency とは、自己が営為の作用主体 (agent) であるという感覚、すなわち自己の行為、思考、さらには外界で生じる事象を自己の意志の通りに制御できるという主観的感覚のことである。これまでの統合失調症の SoA 研究においては、SoA が異常に増大するという所見が一貫して得られてきた。しかし、フォワードモデルによる理論的研究では、統合失調症の自我障害は SoA の減弱として説明されている。この矛盾は、統合失調症の SoA 研究における最大の難問とされてきた。我々は、独自の sense of agency task を新たに開発し、これを用いて、陰性症状が前景の慢性期統合失調症における SoA について検討し、妄想型および健常群と比較を行った。本研究において、世界で初めて統合失調症における SoA 減弱が示された。統合失調症において、フォワードモデルの “prediction error” が理論に一致する形で直接的に検出されたと考えられる。SoA 異常という観点から、自己と外界との間の因果連関における混乱状態が統合失調症の自我障害の特徴であることがわかる。陽性症状のみならず陰性症状についても、SoA という観点からとらえることが可能であり、SoA 異常は、統合失調症の trait marker としての意義があるかもしれない。このことは、統合失調症の異常体験とその生物学的基盤とを連繫する方法論として重要である。そして、この知見は、陰性症状とうつ状態との関連を含めて、高齢うつ病が有する貧困・罪業妄想などの病態にも今後応用することができる。

## A. 研究目的

本研究の最終的な目的の一つは、高齢者の気分障害を対象に、病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発とその実用化を行うことである。本年度は、イメージングバイオマーカー開発の基礎研究として、うつ病と関連の深い統合失調症の自我障害のバイオマーカーとなる行動指標を直接的に検討し、この研究を来年度に高齢うつ病の病態解明に応用する。

統合失調症やうつ病の biological marker は未だに得られておらず、臨床診断あるいは研究における inclusion criteria についても、“症候学”に依拠するしかないのが現状である。そのような状況において、近代精神医学の黎明期より、“自我障害 (self-disturbance/ Ichstörung)”は統合失調症の中核的な精神病理とされ、特に被影響体験などは、所謂「一級症状」に列せられるなど、診断上きわめて重要視されてきた。近年、自我障害は統合失調症のあらゆる病期および臨床型においてみられるとされ、trait marker としての意義について、あらためて注目されてきている。近年、ニューロサイエンス領域において、sense of body ownership: SoO (身体所有感) と sense of agency: SoA (自己主体感・意志作用感) というフレームで、自己意識 (self-consciousness) の研究が進められており、特に統合失調症の自我障害との関連で SoA が注目されてきている。SoA とは、自己が営為の作用主体 (agent) であるという感覚、すなわち自己の行為、思考、さらには外界で生じる事象を自己の意志の通りに制御できるという主観的感覚のことであり、被影響体験などの自我障害が、SoA 異常という観点から研究が進められている。統合失調症の SoA 異常を説明する認知モデルとして最もコンセンサスが得られているのは、フォワードモデ

ル (Forward model) における “prediction 障害理論”である。フォワードモデルにおいては、随意的行為に伴って生じる感覚フィードバックの予測 (prediction) が、実際のそれと一致する場合には、事象は自己が生成したものと判断され、一方、ミスマッチがある場合には、事象は外的作用によって生成されたものと判断され、SoA については減弱すると説明される。統合失調症においては、prediction system に異常があり、病的な “prediction error” が存在するために、上記モデルに基づき、SoA が低下するとされる。

しかし、これまでの統合失調症の SoA 研究においては、タスクが顕在的であろうと潜在的であろうと、実験条件においては、SoA が異常に増大するという所見が一貫して得られてきた。しかしながら、先述のフォワードモデルでは統合失調症の自我障害は SoA の減弱として説明されていることをふまえると、この SoA 増大は奇異な結果である。このように、症状レベルでの所見と、実験条件での所見との矛盾は、統合失調症の SoA 研究における最大の難問とされてきた。しかし、先行研究では、主に慢性期妄想型統合失調症を対象として進められてきており、SoA 増大所見も、あくまでも妄想型における知見にすぎない。本研究では、陰性症状が前景の慢性期統合失調症における SoA について検討し、妄想型および健常群と比較を行った。

## B. 研究方法

### 対象：

慶應義塾大学病院あるいは桜ヶ丘記念病院にて治療中で、陰性症状の強い慢性期残遺型統合失調症患者 20 名が、研究に参加した (男性 12 名、女性 8 名)。健常群は 35 名 (男性 16 名、女性 19 名)。被験者の臨床プロファイルを Table1 に示す。研究は、慶應義塾大学病院および桜ヶ

丘記念病院の倫理委員会の認可を受けており、すべての参加者から同意を得ている。

agency 判断を行い、YES-NO の回答を求められる。また、sham 条件として、ボタン押しにではなく、音に連動して反応する条件 (event prior to action condition) も設定 (delay: -100ms,

Table1

	NS-predominant Schizophrenia (n=20)	Paranoid-type Schizophrenia (n=30)	Normal controls (n=35)
Age	36.0 (10.0)	37.9 (11.9)	35.0 (10.0)
Sex	M12/ F8	M21/ F9	M16/ F19
Education (years)	14.2 (2.2)	13.4 (2.2)	16.6 (1.5)
Outpatient/Inpatient	Out 18/ In 2	Out 24/ In 6	—
Age at onset	23.8 (9.2)	—	—
Duration of illness (years)	12.4 (8.2)	12.7 (10.1)	—
Neuroleptic dosage (HP-mg)	11.7 (16.9)	14.0 (12.7)	—
GAF	42.7 (12.5)	58.5 (14.6)	—
<b>PANSS:</b>			
Total score	86.9 (14.4)	73.5 (11.4)	—
Positive symptoms	16.3 (4.7)	20.4 (4.5)	—
Negative symptoms	26.3 (3.1)	15.2 (3.0)	—
General psychopathology	44.3 (9.9)	38.0 (5.9)	—

Mean(S.D.).

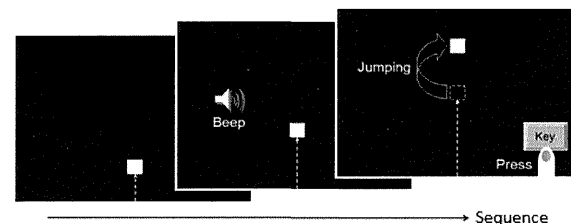
#### Sense of agency task (Keio Method) :

我々が独自に開発した Sense of agency task (Keio Method) では、意図的行為とその結果として生じてくる外的事象の因果連関に関して物理的時間を操作し、agency に関する主観的体験について問う。具体的には、コンピューターを用いて、被験者の意図的行為 (key press) と画面上の反応に時間バイアス (delay) をプログラムし、被験者に自己が agent であると感じるかどうかにについて問うものである。

14 インチのパソコンモニターを用いて施行。各試行は、5mm 四方の四角形がスクリーンの下方から上方へ一定のスピード (22m/sec) で進む。被験者は、音を合図にボタンを押すように指示され、そのボタン押しに連動して四角形の piece が 35mm 上方へジャンプするようにプログラムしてある (Figure 1)。その際、ボタン押しとジャンプの間に 0~1000msec (100msec 毎) の delay をランダムに導入し (Figure 2a: Action-linked experiment)、一試行毎に“piece を自分で動かした感じがするか否か?” と

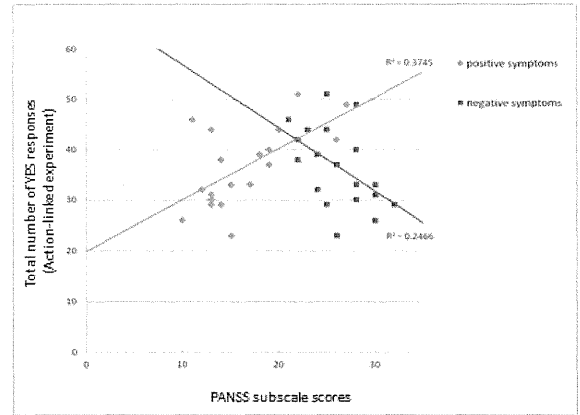
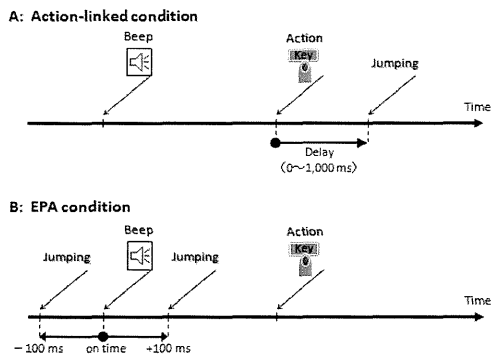
0ms, 100ms) (Figure 2b)。各条件 10 試行で合計 140 試行を行う。

FIGURE1  
FIGURE2



“Did you feel that you made the square jump upward as intended?”  
→ YES (self agency)  
or  
NO (non-self agency)





(倫理面への配慮)

研究参加者に対して、文書で informed consent を得た。その他、倫理面での問題はなかった。

### C. 研究結果

#### Action-linked experiment

陰性症状の強い残遺型統合失調症においては、健常群および妄想型に比べ、SoA の減弱を示した (FIGURE3, Table2)。また、全条件の YES 反応の総計と PANSS の陰性症状スコアの間には負の相関 ( $r=-0.515$ ,  $P=0.020$ )

(FIGURE4)、陽性症状との間に正の相関を認めた ( $r=0.542$ ,  $P=0.014$ )。

#### Event prior to action experiment

健常群と残遺型統合失調症の間には、有意な差は認められなかった。

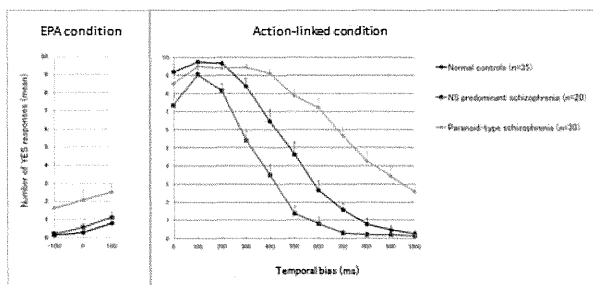
Temporal bias (ms)		NS-predominant vs. NC		Paranoid-type vs. NC	
		P	P	P	P
EPA condition	-100	0.6532	0.0768	0.0030 **	
	0	0.3317	0.1877	0.0042 **	
	100	0.3671	0.4872	0.0469 *	
Action-linked condition	0	0.0041 **	0.1270	0.2973	
	100	0.0400 *	0.4603	0.2108	
	200	<0.001 **	0.0051 **	0.9542	
	300	<0.001 **	<0.001 **	0.4036	
	400	0.0092 **	<0.001 **	0.0117 *	
	500	0.0056 **	<0.001 **	0.0031 **	
	600	0.0417 *	<0.001 **	<0.001 **	
700	0.0465 *	<0.001 **	<0.001 **		
800	0.3391	<0.001 **	<0.001 **		
900	0.9985	<0.001 **	<0.001 **		
1000	0.9551	<0.001 **	<0.001 **		

\*\* P < 0.01  
\* P < 0.05

Table2 (Steel-Dwass multiple comparison test)

FIGURE3

FIGURE 4



### D. 考察

陰性症状が前景の慢性期残遺型統合失調症においては、SoA 増大とは逆に、SoA 減弱がみられることを示した。これまでの統合失調症の SoA 研究においては、SoA が異常に増大するという所見が一貫して得られてきた。しかし、本研究において、世界ではじめて SoA 減弱が示された。本実験結果とフォワードモデルを基づけば、残遺型統合失調症において “prediction error” が直接的に検出され、SoA の低下が理論どおり

に初めて示されたといえよう。

SoA とニューロトランスミッターの関係については、ドパミンとの関連についての注目すべき研究として、パーキンソン病において、ドパミン作動薬によって SoA が増大するというものがある。SoA はドパミンによって増幅されることを直接示すものであるが、統合失調症における幻覚・妄想などの陽性症状がドパミン系亢進と関連があるとの知見をふまえると、妄想型統合失調症における SoA 増大についても、ドパミン系亢進による可能性がある。一方、陰性症状はドパミン系機能低下によるとされているが、陰性症状が前景の統合失調症において SoA 減弱がみられることは、ドパミン系機能低下が、逆に SoA 減弱を招くことを示している。

さらに、グルタミン酸系は、prediction system において prediction error 信号の生成に関与しているという研究がある。実際、グルタミン酸 NMDA 受容体アンタゴニストであるケタミンによって predictive system に異常が生じ、SoA・SoI 異常を来すという研究もある。

以上より、統合失調症では、一次性にグルタミン酸系異常による predictive component の異常が生じ、それに対する反応としてのドパミン系亢進に駆動される形で、SoA 増大が生じているのではないかと推測される。そして、陰性症状が前景の統合失調症では、ドパミン系による代償がみられず、グルタミン酸系の異常に起因する prediction error の直接的現れとしての SoA 減弱がみられる可能性がある。SoA 研究は、統合失調症におけるグルタミン酸異常仮説とドパミン異常仮説を橋渡しする新たな説明モデルとなりうるかもしれない。

## E. 結論

本研究において、世界で初めて統合失調症

における SoA 減弱が示された。統合失調症における “prediction error” が、理論に一致する形で直接的に検出されたと考えられる。SoA 異常という観点から、自己と外界との間の因果連関における混乱状態が統合失調症の自我障害の特徴であることがわかる。陽性症状のみならず陰性症状についても、SoA という観点からとらえることが可能であり、SoA 異常は、統合失調症の trait marker としての意義があるかもしれない。さらに、症状形成におけるドパミン系とグルタミン酸系の役割について、あらためてとらえなおす視点となるかもしれない。統合失調症の異常体験と、その生物学的基盤とを連繫する方法論として、今後の展開が期待される。そして、この知見は、高齢うつ病が有する貧困・罪業妄想の病態にも応用することができる。

## F. 健康危険情報

特に問題なかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文

Yusuke Tamura, Mami Egawa, Shiro Yano, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, and Hajime Asama : Activeness Improves Cognitive Performance in Human-Machine Interaction. Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics 17 (3) : 425-432, 2013.

Hirokata Fukushima, Yurie Goto, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, and Satoshi Umeda : Neural substrates for judgment of self-agency in

ambiguous situations.

PLoS ONE 8(8):e72267.

doi:10.1371/journal.pone.0072267, 2013

Takaki Maeda, Keisuke Takahata, Taro Muramatsu, Tsukasa Okimura, Akihiro Koreki, Satoru Iwashita, Masaru Mimura, and Motoichiro Kato :

Reduced sense of agency in chronic residual schizophrenia with predominant negative symptoms.

Psychiatry Research, 209(3): 386-392, 2013

Jinichi Hirano, Koichiro Watanabe, Takefumi Suzuki, Hiroyuki Uchida, Ryosuke Den, Taishiro Kishimoto, Takashi Nagasawa, Yusuke Tomita, Koichiro Hara, Hiromi Ochi, Yoshimi Kobayashi, Mutsuko Ishi, Akane Fujita, Yoshihiko Kanai, Megumi Goto, Hiromi Hayashi, Kanako Inamura, Fumiko Ooshima, Mariko Sumida, Tomoko Ozawa, Kayoko Sekigawa, Maki Nagaoka, Kae Yoshimura, Mika Konishi, Ataru Inagaki, Takuya Saito, Nobutaka Motohashi, Masaru Mimura, Yoshiro Ookubo, Motoichiro Kato :

An open-label study of algorithm-based treatment versus treatment-as-usual for patients with schizophrenia.

Neuropsychiatric Disease and Treatment 9:1553-1564, 2013

Harumasa Takano, Ryosuke Arakawa, Tsuyoshi Nogami, Masayuki Suzuki, Tomohisa Nagashima, Hironobu Fujiwara, Yasuyuki Kimura, Fumitoshi Kodaka, Keisuke Takahata, Hitoshi Shimada, Yoshitaka Murakami, Amane Tateno, Makiko Yamada, Hiroshi Ito, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara:

Norepinephrine transporter occupancy by

nortriptyline in patients with depression: a positron emission tomography study with (S,S)-[18F]FMeNER-D2.

The International Journal of Neuropsychopharmacology 18:1-8, 2013

Michitaka Funayama, Yoshitaka Nakagawa, Yoko Yamaya, Fumihiro Yoshino, Masaru Mimura, Motoichiro Kato :

Progression of logopenic variant primary progressive aphasia to apraxia and semantic memory deficits.

BMC Neurology 2013, 13:158  
doi:10.1186/1471-2377-13-158

Hajime Tabuchi, Mika Konishi, Fumie Saito, Motoichiro Kato, Masaru Mimura: Reverse Fox Test for Detecting Visuospatial Dysfunction Corresponding to Parietal Hypoperfusion in Mild Alzheimer's disease.  
Am J Alzheimers Dis Other Demen. 29(2) :177-82, 2014

Miki Bundo, Manabu Toyoshima, Junko Ueda, Taeko Nemoto-Miyauchi, Fumiko Sunaga, Michihiro Toritsuka, Daisuke Ikawa, Akiyoshi Kakita, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Motoichiro Kato, Hideyuki Okano, Kiyoto Kasai, Toshifumi Kishimoto, Hiroyuki Nawa, Takeo Yoshikawa, Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto :

Increased L1 Retrotransposition in the Neuronal Genome in Schizophrenia.  
Neuron 81:306-313, 2014

Mitsuhiro Sado, Joichiro Shirahase, Kimio Yoshimura, Yuki Miura, Kazuhiro Yamamoto,

Hajime Tabuchi, Motoichiro Kato, Masaru Mimura :  
Predictors of repeated sick leave in the workplace because of mental disorders.  
Neuropsychiatric Disease and Treatment 10 : 193-200, 2014

Keisuke Takahata, Fumie Saito, Taro Muramatsu, Makiko Yamada, Joichiro Shirahase, Hajime Tabuchi, Tetsuya Suhara, Masaru Mimura, Motoichiro Kato : Emergence of realism:  
Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage .  
Neuropsychologia 57: 28-49, 2014

大森智裕、三木啓全、谷合信一、穴水幸子、加藤元一郎：前脳基底部健忘症例に対する「reality orientation & self-awareness movie」を用いた認知リハビリテーション、認知リハビリテーション 18 : 50-59, 2013

藤永直美<sup>1)</sup>、村松太郎<sup>2)</sup>、三村將<sup>2)</sup>、加藤元一郎：側頭葉てんかん術後、長期の逆向性健忘と人物の意味記憶障害を呈した一例、認知リハビリテーション 18 : 60-68, 2013  
総説・解説

加藤元一郎、勝木準：統語処理の障害(座長記)、高次脳機能研究 33 : 193-194, 2013

船山 道隆、加藤元一郎：進行性非流暢性/失文法性失語症の臨床症状、老年精神医学雑誌 24:1242-1249, 2013

長沢崇、柳橋達彦、笠原麻里、加藤元一郎：シ

ゾイドパーソナリティ障害 vs. 自閉症スペクトラム障害、精神科 23(6):625-630, 2013

梅田聡、加藤元一郎：アルツハイマー型認知症の記憶喪失機序、日本医事新報 4680 : 42-43, 2014

## 2. 学会報告

加藤元一郎：前頭葉機能障害—前頭葉の謎、特別講演、第2回医療・福祉事業者のための高次脳機能障害講演会、静岡市、もくせい会館  
平成25年1月19日

加藤元一郎：精神医学論文の評価について —査読者の立場から—  
ワークショップ 「精神医学論文の評価と書き方」  
第109回日本精神神経学会総会、福岡国際会議場、福岡  
平成25年5月25日

加藤元一郎：島皮質と共感および社会的意思決定について  
シンポジウム1 「島は何をしているか？」  
第28回日本大脳基底核研究会  
2013年7月20-21日、ラフォーレ主修善寺、静岡

加藤元一郎：大人の発達障害～高機能広汎性障害を中心にして  
慶應産業精神保健カンファレンス「働く発達障害」、  
平成25年8月3日  
慶應義塾大学病院、東京